

## 論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	阿 部 清 美
論文審査担当者	主 査	小児科学	長谷川 奉 延	
	内科学	伊 藤 裕	ゲノム医学	小 崎 健次郎
	ゲノム医学	工 藤 純		
学力確認担当者：			審査委員長：伊藤 裕	
			試問日：平成30年	1月25日
(論文審査の要旨)				
論文題名：Association between monoallelic <i>TSHR</i> mutations and congenital hypothyroidism: a statistical approach (統計学的手法による片アレル性 <i>TSHR</i> 変異と先天性甲状腺機能低下症の関連の検証)				
<p>先天性甲状腺機能低下症 (Congenital hypothyroidism: CH) の遺伝的成因の代表は両アレル性甲状腺刺激ホルモン受容体遺伝子 (Thyroid Stimulating Hormone Receptor gene: <i>TSHR</i>) 変異、および両アレル性Dual oxidase 2遺伝子 (<i>DUOX2</i>) 変異である。368家系395名のCH患者を対象に、片アレル性<i>TSHR</i>変異頻度は6.6%および片アレル性<i>TSHR</i>変異かつ片アレル性<i>DUOX2</i>変異保有者 (二重ヘテロ) 頻度は1.0%と算出された。それらを日本人一般人口の推定頻度 (<i>TSHR</i> 0.58%、二重ヘテロ 0.0087%) と比較し、CH発症リスク (オッズ比) とCH罹患率 (ベイズ推定) はそれぞれ片アレル性<i>TSHR</i>変異 12.0、0.38%、二重ヘテロ 117.9、3.8%と算出された。CH発症には片アレル性<i>TSHR</i>変異に加え片アレル性<i>DUOX2</i>変異および未熟児出生等の環境因子の重積が関連し、また発症するCHは軽症であると推測された。</p> <p>審査では、両アレル性変異保有者が致死性となり変異頻度に影響する可能性について問われ、致死性になる可能性は低く影響は小さいと思われると回答された。二重ヘテロ一卵性双生児の両者のTSH値に差がある理由について問われ、出生時体重に差があり、胎内環境や出生時ストレス等の環境因子の影響が考えられると回答された。<i>DUOX2</i>のV779M変異は機能喪失型かと問われ、変異の位置はスプライスサイトであり翻訳されない可能性が高く機能喪失が予測されると回答された。一般人口の変異アレル頻度は推定理論値ではなく、東北メディカル・メガバンク等の正常人ゲノムデータベースを使用すべきであると提案された。変異なしと判断したアレルの翻訳領域以外に異常がある可能性も検討すべきと提案された。<i>DUOX2</i>のH678R変異を含む場合と含まない場合に分けて変異頻度を算出した理由を問われ、H678Rは日本人に多く見られる変異であり、両アレル性変異でもCHを発症しないこともあるためと回答された。本結果の新生児に対するCH遺伝子スクリーニング検査としての位置づけについて問われ、片アレル性変異保有者の大部分はCHを発症しないためスクリーニングとしては意味をなさないと考えると回答された。片アレル性<i>TSHR</i>変異の生体内の分子機能について問われ、本研究の機能解析では予測困難で、今後ゲノム編集技術を用いて甲状腺細胞内で片アレル性変異を作成して検証を行いたいと回答された。<i>TSHR</i>変異を有さない軽症CHの発症機序について問われ、複数の遺伝因子および環境因子が影響していると考えるが、現時点で明確な因子は不明であると回答された。</p> <p>以上、本研究には検討すべき課題を残しているものの、片アレル性<i>TSHR</i>変異と軽症CH発症との関連を統計学的に示した点で有意義な研究であると評価された。</p>				